

(Travail de l'Hôpital-Sanatorium de Brévannes)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

861

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine BOQUET (née JESENSKY de NAGY)

Née le 17 septembre 1908, à Montmorency (Seine-et-Oise)

LA FORMULE LEUCOCYTAIRE DES TUBERCULEUX

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1936

(Travail de l'Hôpital-Sanatorium de Brevannes)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Madeleine BOQUET (née JESENSKY de NAGY)

Née le 17 septembre 1908, à Montmorency (Seine-et-Oise)

LA FORMULE LEUCOCYTAIRE
DES TUBERCULEUX

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOUET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) .. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BEZANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A qui je dois tout.

A MA SŒUR

A MON MARI

A MON FILS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

*Hommage de ma vive gratitude et de mon
profond respect.*

A M. A. BOQUET

Chef de Service de la Tuberculose à l'Institut Pasteur

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
cette thèse et qui m'a guidé de ses très affec-
tueux conseils.*

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR PIERRE BOURGEOIS

Médecin des Hôpitaux
Médecin-Chef de l'Hôpital-Sanatorium de Brévannes

A M^{me} LE DOCTEUR DENISE BOURGEOIS

*Dont l'amitié a été pour moi un précieux
soutien. En témoignage de ma reconnaissance
et de mon respectueux attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*)
M. LE DOCTEUR PAISSEAU
M. LE PROFESSEUR SCHWARTZ
M. LE DOCTEUR A. BRÉCHOT

Externat :

M. LE DOCTEUR SAUVÉ
M. LE DOCTEUR R. BOULIN
M. LE DOCTEUR J. MILHIT

Internat de Brevannes :

M. LE DOCTEUR THIEL

A M. LE DOCTEUR E. L. COUDERT

En témoignage de ma très vive gratitude.

A MM. LES DOCTEURS NIÉGER, DESCOMPS, COULAUD,
HENRI GUÉRIN, SAËNZ et ROGER LAPORTE

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

LA FORMULE LÉUCOCYTAIRE DES TUBERCULEUX

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

De nombreux auteurs, depuis ces quarante dernières années, ont cherché à utiliser, pour le pronostic, les modifications de la formule leucocytaire observées au cours de la tuberculose.

STRAUER, parmi les premiers, remarque en 1894 que le nombre des globules blancs augmente rapidement dès le début de l'infection tuberculeuse. JOSUÉ dans sa thèse, puis avec ROGER, en 1898, montre que les éléments de la moelle osseuse, et en particulier les monocytes, se multiplient d'une façon remarquable au cours de l'intoxication tuberculinique.

Les premières tentatives d'interprétation pronostique datent des recherches de PAVILLARD en 1900, suivies bientôt par celles de H. CLAUDE et ZAKY qui, en 1902, étudient expérimentalement les modifications du sang dans l'infection tuberculeuse.

Ils concluent que si l'anémie couramment observée au cours de la tuberculose, constitue en quelque sorte le reflet de l'état pathologique, sa constatation ne comporte aucune valeur pronostique. Par contre, l'importance et les modifications de la leucocytose traduisent un processus physiologique d'une sensibilité beaucoup plus grande. Leurs travaux expérimentaux leur permettent de mettre en évidence chez les animaux résistants à l'infection tuberculeuse, l'existence d'une faible leucocytose comportant un taux élevé d'éosinophiles et la présence de grands monocytes à noyaux bilobés ou incurvés.

Comparant ces résultats à ceux de la clinique, ils remarquent que les malades susceptibles de s'améliorer présentent également une fai-

ble polynucléose, une augmentation des éosinophiles, des moyens mononucléaires et des formes de transition.

D'ŒNILTZ, en 1903, dans sa thèse, insiste sur l'aspect particulier qu'offre la formule leucocytaire au cours de la tuberculose pulmonaire chronique à évolution sévère, caractérisée par l'augmentation des polynucléaires et des grands mononucléaires, la diminution des petits lymphocytes et la disparition des éosinophiles.

HALBRON, la même année, constate, au premier stade d'évolution de la tuberculose, l'existence d'une hypoleucocytose avec mononucléose.

SIMON et SPILLMANN, en 1905, interprètent, dans un sens favorable chez les tuberculeux, les formules leucocytaires dont le chiffre des polynucléaires est normal et celui des mononucléaires élevé.

ACHARD, en 1908, après avoir déjà étudié la question avec LOEPER en 1902, établit une « formule de résistance » caractérisée par une leucocytose modérée ne dépassant pas 10.000 globules blancs, une proportion normale ou augmentée d'éosinophiles et une importante mononucléose.

De cette même année datent également les recherches de RICHARD sur l'hématologie des tuberculeux.

Malheureusement, le manque de systématisation de ces nombreux travaux dont chacun n'envisageait qu'un des aspects de la question, les rendait confus et à peu près inutilisables.

BEZANÇON, de JONG et de SERBONNES, en 1910-1911, dans une série de publications étudièrent d'une façon systématique la formule sanguine au cours des différents stades évolutifs de la tuberculose. Ces travaux ont été exposés dans leur ensemble par FAURE-BEAULIEU en 1911.

L'instigateur de ces recherches, le Professeur BEZANÇON, avait déjà traité la question en 1904 dans son *Traité d'Hématologie* écrit en collaboration avec LABBÉ.

Il vient tout récemment de la reprendre avec J. BOUSSER dans une importante revue générale.

Pour ces auteurs, les modifications de la courbe hémoleucocytaire constitueraient un des caractères les plus importants des poussées infectieuses et peut-être celui qui contribuerait le plus à leur assurer une véritable « unité évolutive ».

En 1904, paraissaient également les premiers travaux d'ARNETH, qui donnèrent lieu à d'innombrables vérifications.

Ces recherches d'ordre purement morphologique tendaient à fonder

un pronostic de la tuberculose sur la classification des polynucléaires neutrophiles suivant leur nombre de segments nucléaires. La méthode d'ARNETH a été introduite en France par ARLOING et GENTY.

Alors que DUPONT estime qu'elle constitue un bon procédé pour évaluer la résistance des tuberculeux, BEZANÇON et ses élèves prouvent que, même lorsqu'elle est très régulièrement suivie, la formule d'ARNETH ne permet pas d'établir un pronostic certain. STÉPHANI qui a étudié la question d'une manière approfondie au cours des différentes formes cliniques de la tuberculose et de l'application de diverses méthodes thérapeutiques, refuse à cet examen toute sensibilité.

ENRICO CESARE, dans un important travail consacré à la formule d'ARNETH, considère que la valeur pronostique de celle-ci est toute relative ; elle ne donne aucun renseignement dans les formes aiguës, mais elle peut fournir quelques indications dans les formes chroniques.

Selon M^{me} G. STÉPHANI CHERBULIEZ, la formule d'ARNETH permet de suivre l'évolution de la maladie dans 60 % des cas, mais on n'en peut tirer aucune indication sur l'évolution ultérieure.

Cette méthode, avec toutes les réserves qu'elle comporte, est cependant encore employée à l'heure actuelle par quelques auteurs, bien que sa complexité et la difficulté de son interprétation tendent à la faire abandonner par la plupart.

En 1911, V. SCHILLING la remit en faveur en publiant ses premiers travaux sur son « hémogramme ». Celui-ci consiste en un graphique qui comprend les courbes parallèles des polynucléaires, des lymphocytes, des monocytes, des éosinophiles, de la déviation de la formule nucléaire établie selon la méthode d'ARNETH, de la température quotidienne du malade et du nombre de ses pulsations cardiaques mesurées deux fois par jour. L'établissement de ce tracé nécessite des examens répétés que SAJEL, grâce à une particulière application a pu effectuer toutes les trois heures. La patience est la seule condition, comme l'a montré V. den VETH, pour que ce graphique donne une image fidèle des phases de l'infection.

Les publications de SCHILLING, les recherches concomitantes de nombreux auteurs allemands : RAFFAUF, GRIMM, BAUER, BECKER, BJORN-HANSEN, ENJEL et, parmi les auteurs américains, celles de BREDELL, ont contribué à faire connaître cet excellent procédé d'examen.

Il demeure cependant extrêmement difficile à employer dans la pratique journalière, surtout en France, où l'établissement de ces graphiques compliqués ne sont guère en usage.

Ainsi que le fait remarquer PRÉCHAUD : « l'établissement d'une ob-

servation hématologique au cours d'un syndrome infectieux aigu ou chronique nécessite de longues et patientes recherches, une place rigoureuse, des graphiques précis, une méthode, en un mot, que peuvent seuls acquérir des observateurs rompus aux techniques, bien outillés en matériel et possédant une connaissance de l'hématologie leur permettant d'apprécier tous les services qu'elle peut rendre en matière d'observation clinique ».

La nécessité de réunir toutes ces qualités contribua à réserver le schéma de SCHILLING aux recherches expérimentales et de limiter son emploi dans la clinique journalière.

Ce sont les auteurs américains qui introduisirent les premiers un procédé d'étude, simple et pratique, des variations de la formule leucocytaire au cours de l'infection tuberculeuse.

Les recherches de CUNNINGHAM, SABIN et DOAN, en 1925, attirent l'attention sur l'importance du rôle des monocytes dans la tuberculose.

MEDLAR dans une série d'articles avec ses collaborateurs KASTLIN et PESQUERA met en relief la valeur pronostique de la formule leucocytaire au cours de l'infection tuberculeuse. A son avis, l'étude des leucocytes reflète plus fidèlement que les recherches cliniques l'évolution du processus tuberculeux.

GRIESBACH, en 1930, déclare : « en suivant une technique rigoureuse, la numération de la formule leucocytaire, entre les mains d'un hématologiste consciencieux, est non seulement une donnée indispensable, mais la plus importante contribution aux méthodes d'examen au cours de la tuberculose pulmonaire... La lecture des courbes obtenues permet de jeter un regard sur les phases du combat entre l'infection et d'établir un pronostic mieux qu'avec aucune autre méthode d'investigation... La courbe leucocytaire est l'élément le plus important, à mon avis, celui qui rend possible une rapide évaluation du bien-fondé d'une thérapeutique proposée ».

Par la suite, certains auteurs avec CUNNINGHAM, TOMPKINS, MORISS et FINNER ont cherché à faire du rapport établi entre le taux des lymphocytes et celui des monocytes un index capable d'exprimer par un chiffre simple le degré d'évolution de l'affection.

Ces travaux ont été repris et vérifiés par de nombreux auteurs italiens, et, en France, au point de vue expérimental, par DE SANCTIS MONALDI, LAPORTE et M^{me} GAIGINSKY.

De notre côté nous avons cherché à les appliquer en clinique au cours de la tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte, à l'hôpital-sanatorium de Bévannes.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

La coloration supra-vitale imaginée par SIMPSON et SABIN (au rouge neutre et au vert Janus), facilite l'identification des mononucléaires du sang. Elle est indispensable pour une observation correcte de la formule leucocytaire chez les animaux de laboratoire. Une excellente technique en a été donnée par DE SANCTIS MONALDI dans son travail publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur* (janvier 1930, t. XLIV, p. 70).

Cette coloration permet d'examiner les cellules à l'état vivant, mais son extrême délicatesse, la longue durée des opérations qu'elle nécessite, en rendent l'application assez difficile dans la pratique courante.

Chez l'homme, la coloration de MAY-GRÜNWARD-GIEMSA suffit amplement à caractériser les diverses formes leucocytaires.

Elle est rapide, facile à exécuter et à interpréter, et donne pratiquement les mêmes résultats que la coloration supra-vitale.

Voici la technique que nous avons employée au cours de notre travail :

On verse sur un frottis de sang uniformément étalé en couche mince non fixé, 10 gouttes de liquide de May-Grünwald (fixateur). On laisse agir pendant trois minutes à l'abri de l'air. On ajoute 10 gouttes d'eau distillée qu'on laisse agir pendant trois ou quatre minutes.

On rejette ensuite le liquide et, sans laver, on recouvre la lame d'une solution de Giemsa à 1 pour 5 ou 1 pour 10, préparée extemporanément dans de l'eau distillée rigoureusement neutre.

On laisse en contact vingt minutes environ et on lave à l'eau.

Les numérations sont faites sur 200 éléments au minimum, en ne retenant que les cellules nettement caractéristiques.

Les formes douteuses, les leucocytes mal colorés sont systématiquement rejetés.

L'observation hématologique peut se borner à la simple comparaison des taux ainsi obtenus ; cependant les chiffres seront plus faciles à interpréter (surtout si on les traduit par un graphique), en effectuant le calcul simple qui consiste à déterminer le nombre de chaque variété leucocytaire par millimètre cube de sang.

Enfin, l'index L/M est lui-même obtenu par le nombre exprimant le rapport simple établi entre les deux pourcentages obtenus.

* * *

Sous quel aspect se présentent les diverses formes leucocytaires colorées par la méthode de MAY-GRÜNWARD-GIEMSA ?

Les polynucléaires ou granulocytes neutrophiles présentent dans leur protoplasme des granulations menues, serrées, colorées en rose. Le noyau teinté en bleu est polymorphe, constitué par des segments plus ou moins nombreux réunis par des filaments très minces.

Les éosinophiles, plus volumineux que les précédents, contiennent dans leur protoplasme d'énormes granulations teintées en rouge qui les font reconnaître sans aucune hésitation.

Leur noyau moins polymorphe que celui des neutrophiles est généralement formé de deux lobes séparés ou unis par un mince filament.

Quant aux *granulocytes basophiles*, reconnaissables à leurs grossières granulations bleu-violet, et à leur volumineux noyau rouge-violet, ils sont en nombre extrêmement réduit dans le sang normal (0,5 à 1 %, soit 25 à 80 par millimètre cube de sang).

Les lymphocytes sont les plus petites cellules de la série blanche du sang. Leur volume se rapproche de celui des globules rouges. Ils sont classés en petits, moyens et grands, les petits étant les plus nombreux.

Leur protoplasme intensément basophile, coloré en bleu par le Giemsa est disposé en mince auréole autour du noyau généralement rond et fortement coloré en bleu sombre, qui occupe la plus grande partie de la cellule.

Dans les formes plus volumineuses, le protoplasme contient des granulations dites « azurophiles », qui se colorent en rouge sombre par l'azur contenu dans le liquide de Giemsa.

Les monocytes comprennent deux catégories d'éléments de l'ancienne classification d'ERLICH : les grands mononucléaires et les formes de transition (qui passaient pour représenter la transition entre les mononucléaires et les polynucléaires neutrophiles).

Beaucoup plus volumineux que les lymphocytes, ils comptent parmi eux les plus grandes variétés de globules blancs.

Leur diamètre peut atteindre jusqu'à 20 μ . Leur noyau central ou périphérique est beaucoup moins coloré que celui des lymphocytes. Il est formé d'un réticulum peu serré qui prend une teinte violacée. Rond, ou plus souvent ovale, il est parfois réniforme ou incurvé en fer à cheval. Le protoplasme généralement abondant est rarement homogène. Coloré en gris-bleu, il contient souvent de fines granulations azurophiles, plus nombreuses, plus menues, plus irrégulières que celles des lymphocytes.

Nous rappellerons enfin, pour compléter ces indications purement techniques, les chiffres considérés comme normaux de chacune des variétés de globules blancs.

Les leucocytes atteignent normalement dans le sang circulant le nombre de 5.000 à 9.000

Le pourcentage des *polynucléaires* est de 60 à 70 % (4 à 5.000 par millimètre cube), celui des *éosinophiles* est de 2 à 4 % (100 à 350 par millimètre cube). Celui des *basophiles* ainsi que nous l'avons vu de 0,5 à 1 % (25 à 80 par millimètre cube).

Les lymphocytes comptent pour 20 à 30 % des leucocytes (1.000 à 2.000 par millimètre cube) et les monocytes pour 3 à 5 % (150 à 400 par millimètre cube).

* * *

Quand et à quel rythme doit-on faire les examens de sang chez les tuberculeux ?

Le meilleur moment pour effectuer l'examen semble être le matin, le malade étant à jeun. En observant cette précaution on évite autant que possible une erreur d'interprétation due aux variations physiologiques journalières du taux des leucocytes (les chiffres normaux variant entre 5 à 6.000 le matin, et 7 à 8.000 le soir, et suivant l'alimentation).

La question du rythme auquel doivent se faire les examens est pratiquement personnelle à celui qui entreprend les recherches.

Nous avons vu que SAGEL a pu répéter ses prises de sang toutes les

trois heures. Cela prouvait à la fois sa dextérité et la patience du malade.

MEDLAR a pu suivre des malades de semaine en semaine, mais il s'est également servi dans ses travaux de résultats beaucoup moins réguliers dont on est souvent forcé de se contenter en clinique.

De notre côté, nous avons délibérément suivi nos malades de quinze jours en quinze jours jusqu'à ce que leur sortie ou leur décès nous les enlèvent, à moins que leur patience faiblissante ne nous oblige à éloigner les examens.

Certains ont pu être suivis mensuellement, d'autres enfin ont été examinés à intervalles plus éloignés encore, suivant les besoins de la clinique. Nous avons ainsi réalisé un total de 690 formules leucocytaires.

Il semble cependant qu'un examen mensuel soit suffisant en pratique pour donner une image de l'évolution de la maladie, en répétant naturellement cet examen autant de fois qu'il est nécessaire, selon les incidents que peut présenter le malade.

CHAPITRE III

CONCEPTIONS PATHOGÉNIQUES

Les travaux qui se sont succédés depuis les premières recherches de RENAUT et de DUBREUIL, en 1906, sur le rôle et l'importance du tissu conjonctif considéré en tant qu'organe à sécrétions internes, ont abouti à la conception actuelle du « système réticulo-endothélial ».

Ce système réunirait l'ensemble des tissus d'origine mésenchymateuse, dont l'importance chez l'embryon est considérable, et auxquels seraient dévolus les plus remarquables fonctions.

C'est ASCHOFF qui, en 1924, met définitivement en évidence l'origine commune et la convergence des fonctions de ce système dont nous ne faisons qu'entrevoir les possibilités physiologiques. Il intervient, en effet, dans les processus d'échanges intermédiaires et dans la régularisation physico-chimique des milieux internes de l'organisme, il jouerait en particulier un rôle de premier plan dans les phénomènes de l'immunité.

Le système réticulo-endothélial est constitué par des éléments fixes et par des éléments libres, caractérisés par le fait qu'ils peuvent accumuler dans leur protoplasme des colloïdes électro-négatifs, qu'ils sont colorables par les méthodes dites de « coloration vitale », et qu'ils possèdent une fonction phagocytaire.

Ces caractéristiques se retrouvent essentiellement dans le tissu réticulé de tous les organes de l'hématopoïèse et certaines cellules endothéliales vasculaires dont les cellules de KUPFFER du foie qui occupent histologiquement une place si particulière.

A ce système réticulo-endothélial proprement dit, se rattachent une série d'éléments épars dans l'organisme possédant les mêmes caractéristiques que les précédents. Citons parmi eux, pour exemple, les

membranes basales des épithéliums, les membranes de revêtement (sarcolemne, membranes endoneurales des fibres nerveuses, *les grandes cellules histiocytaïres des alvéoles pulmonaires*), enfin les histiocytes des tissus conjonctifs lâches (clasmatocytes de RANVIER).

Ces considérations rapides et trop schématiques sont cependant indispensables pour remonter à l'origine de la cellule qui semble une émanation de ce système lui-même : *le monocyte*.

Sur cette origine, les discussions sont inépuisables. Certains voulant faire dériver le monocyte d'une cellule-mère indifférenciée (PAPPENHEIM), en partie des polyblastes et en partie des lymphocytes (MAXIMOW et FERRATA), des myélocytes (NAEGELI), du tissu conjonctif banal ou du tissu périvasculaire (RANVIER, RENAUT, DOMINICI, MARCHAND, HERZOG). D'autres leur attribuent une origine endothéliale (leucocytes endothéliaux de MALLORY) ou réticulo-endothéliale (BABBÉS, KIYONO).

Dans l'état actuel de nos connaissances, et, indépendamment des nombreuses critiques soulevées, il semble que cette dernière hypothèse soit la plus vraisemblable.

Le monocyte pourrait naître indifféremment des éléments réticulo-endothéliaux des sinus lymphatiques ganglionnaires et des sinus veineux spléniques, des endothéliums capillaires du foie et de la moelle osseuse et de tous les autres constituants du système réticulo-endothélial qui seraient à tout instant mobilisables sous cette forme.

Considéré sous cet aspect, le monocyte deviendrait essentiellement comme nous le verrons plus loin la cellule de réaction contre les infections microbiennes.

La question du rôle des *lymphocytes* au cours des infections reste très mystérieuse. Si nous connaissons fort bien la genèse de ces cellules leucocytaïres, par contre nous ne savons que très peu de chose sur leurs fonctions. Elles apparaissent en grand nombre au décours des maladies infectieuses et semblent jouer un rôle de réparation.

Nous ne rappellerons pas ici les théories bien connues concernant les *polynucléaires*, leur fonction phagocytaire et leur rôle dans l'immunité.

Les *éosinophiles* dont l'accroissement a été remarqué au décours des maladies infectieuses, et en particulier, de la tuberculose, seraient également doués d'un certain pouvoir phagocytaire et interviendraient dans les phénomènes d'allergie.

CHAPITRE IV

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Parmi les premiers expérimentateurs, ROGER et JOSUÉ mirent en évidence la production de cellules mononuclées par la moelle osseuse au cours de l'intoxication tuberculinique.

GOSIO et DI NATALE ont montré que cette réaction médullaire pouvait, dans les périodes d'aggravation de l'infection, donner lieu à des poussées monocytaires avec présence d'histiocytes. POZZI et VIDOLI en inoculant des bacilles tuberculeux par voie intra-médullaire ont pu provoquer une hyperplasie active des éléments réticulo-histiocytaires.

GOTTLIEB en Allemagne, LAPORTE et Mme GAIGINSKY en France, ont étudié la cytologie de l'exsudat péritonéal après inoculation de bacilles tuberculeux dans le péritoine. Ils ont observé pendant les premiers jours une intense monocytose suivie d'une lymphocytose massive ; cette réaction s'estomperait au cours des réinfections.

Selon CUNNINGHAM, SABIN et DOAN (1928), il se produit une augmentation du nombre des lymphocytes qui prennent de plus en plus l'aspect de cellules épithélioïdes chez les cobayes inoculés avec du bacille humain et survivant plus de trois semaines. F.-R. SABIN expérimentant avec les phosphatides extraits du bacille tuberculeux obtint les mêmes résultats.

L'ensemble de ces recherches a été complété dans un beau travail, par DE SANCTIS MONALDI, qui s'est particulièrement attaché à l'étude des variations réciproques du taux des lymphocytes et des monocytes chez les animaux (cobayes et lapins) soumis à des infections tuberculeuses d'intensité variée. En voici les conclusions essentielles :

- 1^o Un rapport lymphocyte-monocyte toujours assez élevé indique un pouvoir défensif actif et vigilant de l'organisme qui lutte contre l'infection en étant capable de la vaincre.
- 2^o L'abaissement constant de ce même rapport indique que les moyens de défense s'amoindrissent rapidement.
- 3^o La coexistence d'une augmentation rapide des monocytes avec une diminution des lymphocytes et un abaissement sinon une inversion du rapport lymphocytes-monocytes indique, à coup sûr, une poussée évolutive de la maladie.

Ces données, vérifiées à maintes reprises (NASTA et BLECHMANN, ARLOING et MALARTRE, BOSTWORTH, ZEYLAND, DOMANSKI), ont été appliquées en clinique.

Mais avant d'envisager ces applications, nous voudrions montrer quelle place exacte tiennent les éléments phagocytaires dans la lutte contre l'infection tuberculeuse. Nous ne saurions plus clairement l'exposer qu'en transcrivant ici intégralement cette admirable page que A. BOQUET consacre au mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale :

Dès les premières heures (de l'infection tuberculeuse), polynucléaires, monocytes, histiocytes et cellules phagocytaires des alvéoles pulmonaires entrent en jeu au lieu même de l'inoculation ; elles s'accumulent et se multiplient dans le tissu contaminé que baigne un léger exsudat, englobent les bacilles ou les entourent en s'ordonnant. Il n'est pas démontré qu'elles parviennent à en détruire immédiatement un petit nombre, mais cette éventualité ne peut être exclue. Quelques cellules chargées de germes phagocytés gagnent les lymphatiques et les capillaires altérés par le processus inflammatoire local ; d'autres succombent et dégénèrent ; celles qui résistent continuent à proliférer activement ; mais sous l'influence des produits microbiens dont elles s'imprègnent, elles subissent la métaplasie épithélioïde ou giganto-cellulaire et s'organisent en formations compactes, qui deviendront l'origine de follicules tuberculeux. Dans tous les points où les bacilles phagocytés ou libres sont déposés par la lymphe ou par le sang, les mêmes processus se reproduisent.

Tant de réactions cellulaires, qui aboutissent à la constitution de lésions tuberculeuses, ne se succèdent pas d'autre part sans provoquer des modifications physiologiques profondes. A travers les parois des foyers en voie de développement, des substances diffusent, qui proviennent soit des bacilles eux-mêmes, soit des cellules altérées ou détruites. Etrangères à l'organisme, elles lui communiquent des propriétés nouvelles ou exagèrent ses propriétés foncières et, par un mécanisme encore très obscur, lui confèrent la faculté de répondre aux corps bacillaires et à la tuberculine par une réaction inflammatoire, différente dans son intensité, son caractère exsudatif et sa durée, de la réaction continue et lentement édifiatrice qui fait suite à l'inoculation virulente. L'état allergique s'établit.

Les bacilles de surinfection agissent de même :

On peut donc supposer que les bacilles qui s'échappent des tubercules en évolution rencontrent sur leur chemin les mêmes obstacles phagocytaires qui s'opposent à la dissémination des bacilles de surinfection exogène : les monocytes émigrés et les histiocytes tissulaires tendront à les accumuler et à les immobiliser autour des foyers d'où ils émanent, et ces auto-surinfections péri-lésionnelles ou circumvoisines se compliqueront de réactions allergiques brèves, quasi continues ou incessamment renouvelées. En outre, les cellules de Kupffer, les macrophages de la rate et de la moelle osseuse, les cellules alvéolaires des poumons, les cellules réticulo-endothéliales des ganglions lymphatiques draineront sans retour les quelques germes qui auront échappé à ces réactions locales et réussi à pénétrer dans le sang ou dans la lymphe.

CHAPITRE V

DONNÉES CLINIQUES

Nous avons déjà vu que l'idée de fonder le pronostic de l'infection bacillaire sur les modifications de la formule leucocytaire date du début de ce siècle.

Cependant le professeur BEZANÇON fut le premier à montrer que cette formule variait suivant les différentes formes cliniques de la maladie et à ses divers stades évolutifs.

Selon ses propres termes : « la formule leucocytaire signale le sens de l'appel exercé par les réactions locales au niveau des organes hématopoïétiques et la façon dont ceux-ci s'organisent. »

Il met ainsi en évidence la notion de « poussée évolutive » qui domine toute la pathogénie de la tuberculose et grâce à laquelle on peut établir une formule hémoleucocytaire très précise et comprendre aisément les modifications hématologiques.

« Cette formule est caractérisée par une leucocytose avec polynucléose tout au début de la poussée. Bientôt après, l'on trouve un deuxième stade de mononucléose. A la fin de la poussée s'installe une éosinophilie persistante qui se prolonge longtemps après que la poussée a pris fin. La persistance de la polynucléose est d'un très mauvais augure, tandis que l'établissement de la mononucléose indiquera plutôt, d'une manière générale, une tendance à l'amélioration. »

Faisant état de l'instabilité extrême de l'organisme tuberculeux, le professeur BEZANÇON pensait que la courbe des variations leucocytaires successives chez un même malade serait un utile moyen de surveiller la marche de la tuberculose durant les périodes intercalaires et

de préciser le moment opportun de l'intervention thérapeutique. Récemment encore, il déclare que la formule hémoleucocytaire chez le tuberculeux, malgré son extrême complexité, mérite d'être envisagée par les phthisiologues. En particulier, les indications fournies par le rapport lymphocytes-monocytes peuvent, dans une certaine mesure, être utiles au pronostic.

On ne sait pour quelles raisons, peut-être à cause de certaines difficultés d'observation prolongée, l'étude systématique de la formule leucocytaire chez les tuberculeux n'a pas été poursuivie en France où elle avait été préconisée en premier lieu. Ce furent les auteurs américains qui la reprirent en vue de l'appliquer au pronostic de l'infection bacillaire.

CUNNINGHAM, SABIN et DOAN passèrent à l'application clinique.

Ils montrent que l'apparition d'un taux élevé de monocytes doit être soigneusement interprétée à l'aide du « contexte », autrement dit en regard des variations réciproques des autres éléments cellulaires de la formule.

WEICHSEL et VOS, qui reprirent l'étude de cette question, indiquent que si la monocytose, très fréquente au cours de la tuberculose non compliquée (51 % des cas) apparaît en même temps qu'une accentuation de la lymphocytose, elle est le témoin d'une réaction de défense salubre. Si, au contraire, elle correspond à une diminution du taux des lymphocytes et à une augmentation de celui des polynucléaires, elle est le signe d'une aggravation.

SEGA, GIL et GUTIERREZ ont schématisé cette conception en considérant la monocytose comme une réaction d'*ordre local* et la lymphocytose comme une réaction d'*ordre général*. Ces deux réactions peuvent aller de pair ou s'opposer et faire varier l'équilibre du rapport lymphocytes-monocytes, base réelle du pronostic.

MEDLAR, avec ses collaborateurs KASTLIN et PESQUERA, se sont livrés à une étude clinique très poussée des variations de la formule leucocytaire dans laquelle ils ont voulu voir le reflet du processus tuberculeux local.

Ils considèrent que ces modifications peuvent affecter les trois modalités évolutives, caractéristiques de la lésion tuberculeuse elle-même.

Nous reproduisons ci-dessous les courbes démonstratives établies chez nos malades de Brévannes, illustrant clairement la classification proposée par MEDLAR.

1° *Le type septique*, qui se caractérise par une hyperleucocytose très marquée, surtout aux dépens des polynucléaires qui atteignent un taux supérieur à 70%, celui des lymphocytes étant au-dessous de 25% et celui des monocytes au-dessus de 8%.

Le rapport lymphocytes-monocytes va progressivement en décroissant jusqu'à la période terminale où il tend vers zéro.

Tel est le cas de la malade de l'observation dont voici le graphique :

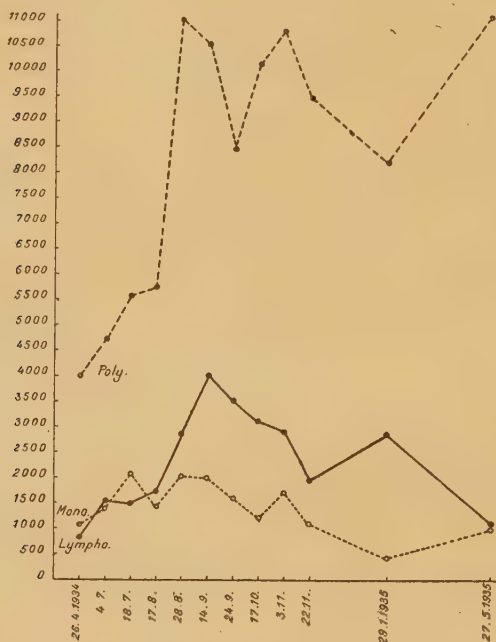


Fig. 1. — M^{lle} Z..., type septique avec ébauche de réaction.

Ce type correspondrait à la phase de caséification.

2° *Le type résistant* se caractérise par une leucocytose modérée ne dépassant jamais 10.000 globules blancs. Le nombre des lymphocytes tend presque à égaler celui des polynucléaires, la monocytose reste au-dessous de 10%, et le rapport lymphocytes-monocytes est constamment élevé.

Ce type correspondrait à la phase de cicatrisation.

Ces deux figures montrent d'une façon caractéristique le parallé-

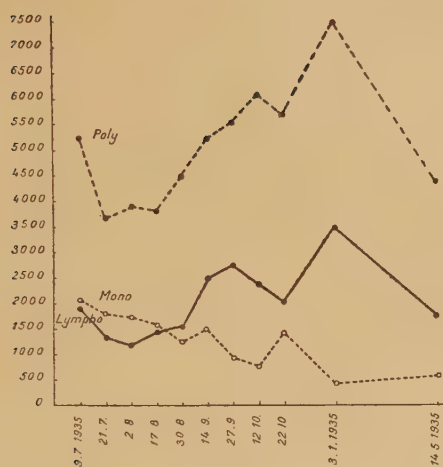


Fig. 2. — M^{me} F..., type résistant avec début hyperplastique.

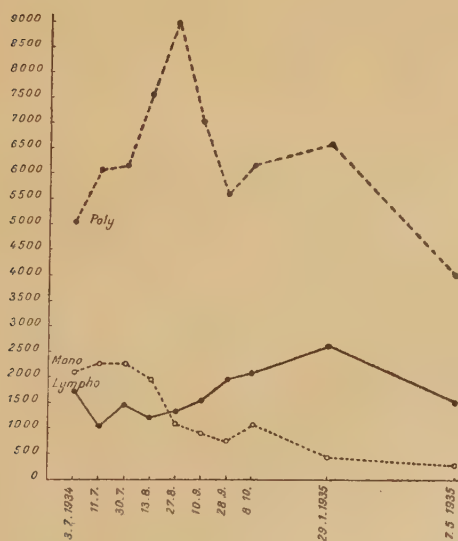


Fig. 3. — M^{me} G..., type résistant avec inversion monocyttaire.

lisme remarquable de la courbe des lymphocytes et de celle des polynucléaires ainsi que l'écart différentiel entre la lymphocytose et la monocytose.

3° *Le type hyperplastique* comporte une leucocytose aux environs de la normale avec un pourcentage de polynucléaires aux environs de 60 %, celui des lymphocytes étant inférieur à 25 %, celui des monocytes supérieur à 10 %. Le rapport lymphocytes-monocytes est très faible et souvent même inversé.

Selon MEDLAR, cette variété de formule avec l'intense monocytose qui la caractérise, indiquerait la formation de nouvelles lésions, l'activité ou l'extension de lésions persistantes. Le pronostic dépend ici de l'évolution de la lymphocytose. Si elle augmente et atteint 30 %, on peut augurer que l'évolution se fera vers la guérison, si au contraire elle diminue, l'aggravation est certaine.

En résumé, nous ne faisons que retrouver ici, sous une autre forme, les données déjà proposées par le professeur BEZANÇON en ce qui concerne la formule hémoleucocytaire des « poussées évolutives ».

Les figures 2 et 3, dans la première partie du graphique, montrent nettement l'inversion initiale du rapport lymphocytes-monocytes et le retour vers la guérison.

* * *

Au premier abord, cette classification à prétention anatomo-clinique peut paraître trop schématique, trop théorique et ne représenter, en fait, qu'un argument de démonstration.

En réalité, elle se prête à une série de combinaisons qui permettent d'évaluer avec un maximum de probabilités les « dispositions évolutives » de l'affection tuberculeuse.

En particulier, l'indice lymphocytes-monocytes se montre suffisamment sensible pour que l'on fasse état de ses indications en clinique. Ce rapport constamment abaissé lorsque la tuberculose tend à s'aggraver, parfois même inversé, s'élève progressivement à mesure que la maladie évolue vers la guérison. Il reste élevé dans les formes non évolutives.

Les variations, souvent très précoces, permettent d'intervenir à temps, et de contrôler de très près les effets d'un traitement.

Nous publions plus loin avec l'observation IX le graphique d'un

malade que nous avons suivi pendant trois années consécutives. Ce graphique traduit avec netteté tous les incidents évolutifs et le résultat des différentes thérapeutiques essayées.

* * *

Les recherches sur la valeur clinique de la formule leucocytaire dans la tuberculose ont été poursuivies récemment par de nombreux auteurs : OATWAY, BROCK, DEEGAN, GRIESBACH, MORISS, TAN et G. C. WILSON. Elles semblent avoir donné, à l'heure actuelle, la mesure de leurs possibilités.

MEDLAR et ses collaborateurs ont examiné plus de 2.000 formules leucocytaires de tuberculeux. Les auteurs américains, disposant d'un grand nombre de malades, en ont suivi plus de 200 à la fois, REALE au Canada a étudié 184 cas.

De notre côté, à l'Hôpital Sanatorium de Brévannes, nous avons pu établir 690 formules leucocytaires. Quarante malades ont été régulièrement suivis dont certains pendant une année et plus.

Parallèlement, nous avons examiné la vitesse de la sédimentation globulaire et la réaction de VERNES à la résorcine.

Cependant, si les malades se prêtent avec une relative facilité aux légères piqûres répétées que nécessite l'établissement de la formule leucocytaire, il est beaucoup plus difficile de prélever du sang à plusieurs reprises en vue d'effectuer les épreuves de sédimentation et la réaction à la résorcine. De ce fait, la comparaison entre les résultats donnés par ces trois méthodes, ne peut être absolument parfaite.

Néanmoins, il nous a semblé que les variations de la formule leucocytaire et celles de la réaction de VERNES allaient relativement de pair.

La mesure de la vitesse de la sédimentation globulaire, par contre, semble moins fidèle dans ses réponses. Elle a l'inconvénient de ne donner une indication que lorsque les dégâts sont déjà considérables. De ce fait, sa valeur pronostique semble bien minime.

OBSERVATIONS

Nous avons examiné régulièrement la formule leucocytaire de 40 malades. Il serait fastidieux de transcrire ici tous les résultats de ces recherches. Nous avons donc été amenés à choisir parmi ces observations 11 d'entre elles qui nous ont parues les plus démonstratives.

OBSERVATION I (Figure 1).

M^{me} Z..., 29 ans, tuberculeuse depuis un an, entre à Brévannes le 23 novembre 1933 présentant une infiltration nodulaire bilatérale de l'étage sus-hilaire. Amaigrie, mais apyrétique, elle expectore quelques rares crachats bacillifères.

Elle est traitée successivement par de la crisalbine, du myoral et de l'allochrysine qu'elle supporte mal au point de vue intestinal. Elle gagne cependant un peu de poids.

En février 1934, elle recommence à maigrir, les signes d'auscultation sont plus humides, la température commence à osciller.

En mars, apparaît une adénopathie sous-maxillaire, l'état général continue à décliner, la température décrit maintenant de grandes oscillations.

En juin, après une légère période d'amélioration, elle présente une nouvelle poussée fébrile à 40° suivie d'aménorrhée fébrile et persistante.

En janvier 1935, la cachexie est intense, et la malade succombe au mois de mai suivant.

Cette observation transcrite, sur le graphique de la figure 1, montre qu'après une ébauche de résistance traduite par une polynucléose modérée et une forte monocytose sensiblement parallèle à la lymphocytose, l'évolution se fait vers la caséification par poussées successives jusqu'à la mort (type septique).

Le début de ces poussées est nettement marqué par une recrudescence de la polynucléose.

La réaction de Vernes à la résorcine a constamment fourni des chiffres

élevés, alors que la vitesse de sédimentation globulaire tout d'abord accélérée pendant une longue période, s'est ralentie en janvier 1935, trois mois avant la mort.

OBSERVATION II

Mlle Jo..., 21 ans, entre à Brévannes le 15 avril 1936 avec une infiltration massive du poumon droit.

Quatre tentatives successives de pneumothorax droit échouent à cause de la symphyse pleurale. On pratique alors un pneumothorax gauche sur le poumon sain dans l'espoir d'obtenir un léger effet controlatéral.

L'affection néanmoins continue à évoluer. Un essai de traitement par les sels d'or est mal supporté et la malade meurt au mois de novembre 1936.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
18/ 6/36	8,800	80%— 7,040	9%— 792	9%— 792	2%—170
22/ 6/36	12,000	79%— 9,480	13%—1,560	6%— 720	2%—240
9/ 7/36	12,200	77%— 9,394	14%—1,708	8%— 976	3%—266
25/ 8/36	10,200	90%— 9,180	5%— 510	4%— 408	1%—102
10/ 9/36	16,400	85%—13,940	7%—1,148	6%— 984	2%—328
24/ 9/36	17,000	84%—14,280	8%—1,360	8%—1,360	0
7/10/36	19,400	88%—17,072	7%—1,258	5%— 970	0

Les formules successives établies chez cette malade montrent une accentuation constante de la polynucléose. Le taux des lymphocytes très abaissé rejoint celui des monocytes.

OBSERVATION III (Figure 2).

Mme F..., 48 ans, entre à Brévannes le 25 juin 1934, porteuse d'une tuberculose bilatérale peu évolutive. Son état général est satisfaisant. Son expectoration est bacillifère, et l'aspect radiologique des deux champs pulmonaires se traduit par une grisaille généralisée.

Il s'agit de plus d'une syphilitique et d'une basedowienne, faits qui semblent devoir conférer à la malade une certaine résistance à la tuberculose.

Effectivement, après une période de fléchissement, l'état général s'améliore, le poids augmente de 4 kgr., et l'expectoration ne contient plus de bacilles.

Le rapport lymphocytes-monocytes de cette malade (figure 2), après une inversion primitive du mauvais pronostic a évolué progressivement vers le « type résistant » : lymphocytose importante, polynucléose modérée. Le taux élevé des monocytes reste cependant inférieur à celui des lymphocytes qui demeure prépondérant.

La réaction de Vernes et la sédimentation globulaire ont fourni des résultats également favorables.

OBSERVATION IV (Figure 3).

Mlle G..., 34 ans, entre à Brévannes le 21 juin 1934, présentant une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse bilatérale évolutive.

La malade très amaigrie est subfébrile. Son expectoration est bacillifère.

Sous l'influence de la cure sanatoriale, l'état général s'améliore d'une façon considérable.

Au niveau des poumons, un an après les premières constatations on ne perçoit plus qu'une sclérose diffuse avec noyaux calcifiés.

Les bacilles de Koch disparaissent de l'expectoration.

Le graphique de la figure 3 montre que l'évolution de la formule leucocytaire est superposable à celle de l'affection. Du type hyperplasique avec inversion du rapport lymphocytes-monocytes, on passe progressivement au type de résistance signant la guérison.

OBSERVATION V

Mme C..., 35 ans, entre à Brévannes le 5 juillet 1934, porteuse d'une tuberculose pulmonaire unilatérale gauche excavée pour laquelle un pneumothorax artificiel vient d'être pratiqué.

A son arrivée, elle présente un épanchement liquidien abondant dans la cavité du pneumothorax.

En août 1934, on adjoint à la collapsothérapie des injections de crisalbine qui sont bien supportées. La malade augmente régulièrement de poids.

Au mois de juin 1935, on constate l'apparition progressive d'une symphyse pleurale que l'on décide de traiter par un oléothorax qui, est parfaitement supporté.

Le poumon opposé est resté indemne et les bacilles disparaissent de l'expectoration.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
31/ 7/34	12,000	72%— 8,640	12%—1,440	15%—1,800	1%—120
14/ 8/34	11,200	78%— 8,636	8%— 996	13%—1,456	1%—112
28/ 8/34	7,000	70%— 4,900	12%— 840	17%—1,190	1%— 70
10/ 9/34	9,000	70%— 6,300	16%—1,440	12%—1,080	2%—180
25/ 9/34	9,400	61%— 5,734	22%—2,068	15%—1,410	2%—188
9/10/34	9,400	70%— 6,580	19%—1,786	9%— 846	2%— 18
23/10/34	8,800	70%— 6,160	18%—1,584	12%—1,056	1%— 88
5/ 2/35	8,000	72%— 5,760	24%—1,722	5%— 410	2%—160
19/ 5/35	6,400	73%— 4,432	19%—1,216	7%— 448	1%— 64

Cette malade dont la tuberculose est en pleine évolution à son entrée dans le Service présente alors une formule du type hyperplastique avec inversion du rapport lymphocytes-monocytes. Cependant la polynucléose est modérée.

Sous l'influence du traitement, dès le mois d'août 1934, on assiste à une amélioration manifeste, la polynucléose diminue, la lymphocytose augmente la monocytose revient à un taux modéré

L'évolution hématologique traduit l'évolution clinique constatée vers la guérison.

OBSERVATION VI

Mme V..., 31 ans, est atteinte en 1935, après un accouchement d'une bacillose unilatérale ouverte du poumon droit.

Au mois de juillet 1936, malgré de grandes difficultés dues à l'existence d'une symphyse pleurale étendue, on arrive à pratiquer un pneumothorax droit très partiel dont les réinsufflations ne tardent pas à devenir impossibles.

En septembre, on abandonne la collapsothérapie et l'on soumet la malade à un léger traitement par l'antigène méthylique de Boquet et Nègre.

L'état général ne cesse de s'améliorer et l'expectoration ne contient plus de bacilles.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
22/ 6/36	6,400	83%— 5,312	14%— 896	3%— 192	0
10/ 7/36	6,000	54%— 3,240	35%— 2,100	7%— 420	4%— 240
22/ 9/36	6,000	59%— 3,540	33%— 1,980	3%— 180	5%— 300
24/10/36	6,600	42%— 2,772	40%— 2,640	9%— 594	9%— 594

Cette observation montre nettement une « formule de résistance » avec un chiffre normal de polynucléaires, une lymphocytose croissante dont le taux finit par atteindre celui des polynucléaires, et un index lymphocytes-monocytes très élevé.

On note également, ainsi que nous le faisons remarquer dans l'observation 8, une recrudescence de l'éosinophilie qui semblerait coïncider avec le traitement antigénique.

*
* *

Les deux observations suivantes concernent des femmes enceintes tuberculeuses qui ont été examinées pendant leur grossesse.

OBSERVATION VII

Mme Go..., 29 ans, est hospitalisée à Brévannes en décembre 1933 avec une tuberculose bilatérale du 1/3 supérieur des deux poumons, excavée à droite.

En octobre 1934, elle est enceinte. On soumet la malade au traitement aurique. La grossesse est très bien supportée et les bacilles disparaissent de l'expectoration.

Partie en février 1934, nous avons appris qu'elle avait accouché en juin 1935 sans incidents.

Six mois après, l'examen radiologique montrait qu'il existait une fibrose généralisée des deux poumons.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
13/11/34	16,400	81%—13,284	12%—1,968	6%—984	1%—164
22/11/34	14,200	80%—11,360	11%—1,562	9%—1,278	0
7/12/34	17,600	82%—14,332	12%—2,112	6%—1,056	0
14/12/34	13,800	79%—11,902	15%—2,076	4%—552	2%—376
21/12/34	10,000	71%—7,100	19%—1,900	4%—400	3%—300
28/12/34	18,400	73%—13,432	21%—3,864	3%—552	3%—552
4/ 1/35	9,800	78%—7,644	15%—1,470	5%—490	2%—196
11/ 1/35	16,400	80%—13,120	15%—2,460	4%—656	1%—164
18/ 1/35	16,400	75%—12,300	18%—2,952	7%—1,148	0
25/ 1/35	10,000	64%—6,400	23%—2,300	7%—700	1%—100
1/ 2/35	11,800	77%—7,986	18%—1,324	2%—236	3%—354
8/ 2/35	11,200	80%—8,960	15%—1,680	4%—448	1%—112
22/ 2/35	7,000	71%—4,970	24%—1,680	4%—280	1%—70

Cette observation qui n'a pas pu être suivie au point de vue hématologique aussi longtemps qu'il aurait été nécessaire, montre néanmoins que malgré l'intense polynucléose, (celle-ci ne serait-elle pas plutôt en relation avec la grossesse qu'avec l'étendue et la variété des lésions présentées par la malade ?) la réaction de défense lymphocytaire se dessine, s'accroît et l'index lymphocytes-monocytes croît régulièrement.

Le pronostic fondé sur ces indications est favorable. La suite de l'évolution confirme ce point de vue malgré les risques de l'accouchement.

Quant à la poussée éosinophilique observée, elle est en rapport avec le début du traitement aurique qui a été très bien supporté.

OBSERVATION VIII

Mme Cou..., 23 ans, entre à Brévannes le 25 juin 1936, enceinte de trois mois. Elle est atteinte d'une tuberculose bilatérale non excavée, évolutive. La malade est apyrétique, mais elle présente cependant un état général assez médiocre. Son expectoration est abondamment bacillifère.

Ne pouvant appliquer à ces lésions diffuses aucune méthode collapsothérapique, ni chrysothérapique (la malade présentant une légère albuminurie gravidique) nous tentons de les traiter par de faibles doses d'antigène méthylique de Boquet et Nègre qui sont bien supportées.

L'état général s'améliore, les lésions pulmonaires s'assèchent les bacilles se raréfient, l'homogénéisation des crachats étant nécessaire pour les mettre en évidence.

Le 21 novembre, la malade quitte le sanatorium pour accoucher.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
2/ 7/36	8,800	85%— 7,480	10%— 880	3%— 264	2%— 176
19/ 8/36	9,600	85%— 8,160	6%— 576	6%— 576	3%— 288
3/ 9/36	11,400	67%— 7,638	23%— 2,622	5%— 570	5%— 570
19/ 9/36	8,000	70%— 4,800	20%— 1,600	6%— 480	4%— 320
3/10/36	14,800	76%— 11,248	13%— 1,934	10%— 1,480	1%— 148
14/10/36	18,000	78%— 14,040	10%— 1,800	12%— 2,160	0
28/10/36	16,000	78%— 12,680	5%— 1,440	9%— 1,440	6%— 640
20/11/36	17,000	79%— 13,430	7%— 1,190	8%— 1,360	6%— 1,020

Cette femme présente, comme la précédente une intense polynucléose. La courbe des lymphocytes, après avoir marqué une légère élévation, baisse progressivement alors que le taux des monocytes augmente et que le rapport lymphocytes-monocytes s'inverse.

Ces faits tendent à assombrir le pronostic.

Cependant l'état général de la malade, la raréfaction des bacilles dans l'expectoration, l'assèchement des lésions, plaident plutôt en faveur d'une amélioration.

Nous avons ici un exemple de désaccord entre les signes cliniques et les données fournies par l'examen de la formule leucocytaire, désaccord qui doit faire réserver le pronostic.

Enfin, notre malade ayant subi un traitement par de faibles doses d'anti-gène méthylé, a présenté comme celle de l'observation VI une éosinophilie assez marquée. Nous pensons que ce fait mérite peut-être d'être rapproché des éosinophilies constatées à la suite d'injections de tuberculine.

OBSERVATION IX

M. W..., âgé de 24 ans, entre à Brévannes le 28 mars 1934 porteur d'un pneumothorax gauche efficace qui le demeure à l'heure actuelle. Une caverne sous-claviculaire droite étant récemment apparue, on essaie de pratiquer un pneumothorax droit qui est impossible.

L'état général, qui était très satisfaisant, va déclinant et nous faisons successivement, à ce moment, deux formules sanguines le 9 et le 26 juillet 1934 qui montrent une décroissance rapide de l'index lymphocytes-monocytes.

On pratique alors une phrénicectomie droite pour essayer de collaber la caverne. Progressivement l'effet clinique de cette intervention se manifeste, le malade reprend du poids, la température s'abaisse. L'index lymphocytes-monocytes, après une longue période d'inversion, et la courbe des polynucléaires après une série d'oscillations, évoluent vers le type de résistance. A partir de ce moment (19 novembre 1934), la courbe de poids se redresse également.

Entre le 19 novembre 1934 et le 30 mai 1935, l'état général et local sont très satisfaisants, le malade est apyrétique, mais il présente toujours une expectoration très abondante. La polynucléose demeure à un taux normal, la lymphocytose reste élevée et la monocytose décroît légèrement, accentuant l'élévation de bon pronostic de l'index lymphocytes-monocytes.

A partir du 30 mai 1935, malgré le maintien apparent de l'état général, l'expectoration augmente d'une façon continue ; radiologiquement, la caverne se montre très peu influencée par la phrénicectomie. L'examen du sang montre alors une polynucléose croissante et une chute parallèle de l'index lymphocytes-monocytes. On décide, le poumon gauche demeurant

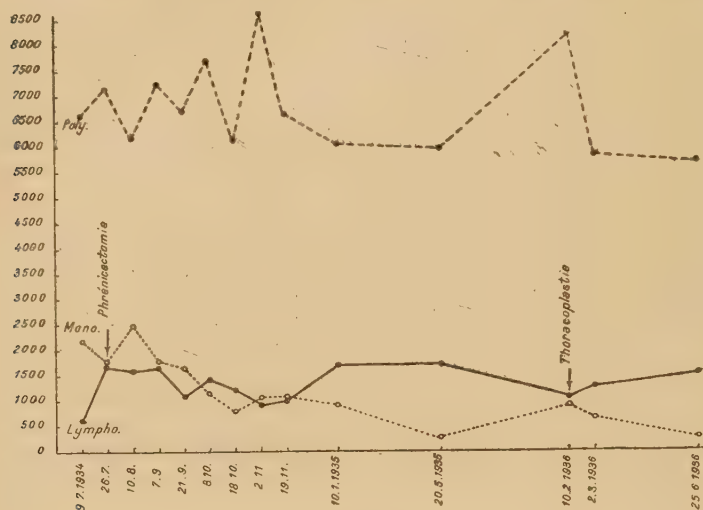


Fig. 4. — M. W...

pratiquement normal sous l'influence du pneumothorax toujours efficace, d'essayer d'agir plus énergiquement sur la caverne du sommet droit. Le malade accepte une thoracoplastie partielle qui porte sur la 3^e et 4^e cotes. Cette intervention est suivie d'une nette diminution de la caverne et de l'expectoration pendant que les signes hématologiques s'améliorent à nouveau.

Le 5 février 1936 on complète ce premier temps de thoracoplastie par une résection des 2^e et 1^e cotes. L'amélioration observée se confirme.

OBSERVATION X

M^{me} Schw..., âgée de 35 ans, présente une tuberculose unilatérale gauche ayant débuté par une hémoptysie en 1933.

En 1935, se produit une nouvelle hémoptysie très abondante qui se répète au mois de février 1936, alors que la malade venait d'arriver à Brévannes. Malgré les thérapeutiques habituelles et l'injection d'oxygène sous-cutanée, l'hémoptysie continue.

On pratique alors un pneumothorax hémostatique qui reste sans effet. Seule une transfusion sanguine de 150 cmc. arrête l'hémorragie.

Depuis lors, le pneumothorax est régulièrement entretenu, et la malade dont l'état général est excellent, reprend du poids.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
18/ 2/36	13,000	78%—10,140	13%—1,690	8%—1,040	1%—130
19/ 2/36	14,200	75%—10,650	13%—1,846	9%—1,278	3%—426
20/ 2/36	11,000	71%— 8,378	18%—2,124	7%— 826	4%—472
24/ 2/36	11,400	75%— 8,550	17%—1,938	7%— 798	1%—114
29/ 2/36	10,000	64%— 6,400	22%—2,200	11%—1,100	3%—300
6/ 3/36	8,000	63%— 5,040	25%—2,000	6%— 480	6%—480

Cette observation montre presque journellement les transformations de la formule leucocytaire sous l'influence d'une thérapeutique donnée.

La première transfusion pratiquée le 18 février 1936, provoque dès le lendemain, outre une accentuation de l'éosinophilie, une légère augmentation de la monocytose suivie peu après d'une élévation du taux des lymphocytes.

Une deuxième transfusion pratiquée le 24 février 1936, provoque également dès le lendemain, une accentuation de la monocytose et de l'éosinophilie.

La diminution des polynucléaires, l'augmentation régulière du taux du rapport lymphocytes-monocytes, indiquent un excellent pronostic qui se confirme huit mois après.

OBSERVATION XI

M. D..., âgé de 45 ans, porteur d'une tuberculose pulmonaire bilatérale ulcérée à droite, apyrétique présentait une courbe de poids stationnaire et un état général médiocre.

On décide de pratiquer chez lui dans un but stimulant une série de petites transfusions sanguines.

Du 15 mai 1935 au 30 juillet 1935, il a subi trois transfusions de 100 centimètres cubes. L'état général s'améliore, la reprise de poids atteint 1 kgr. 500. Le malade déclare qu'il se sent mieux.

Pendant quatre mois consécutifs on cesse le traitement, le malade repend du poids.

On pratique alors une nouvelle transfusion qui est à nouveau suivie d'amélioration.

Dates	Total	Poly	Lympho	Mono	Eosino
4/ 5/35	7,200	63%—4,536	30%—2,160	5%— 350	2%—144
15/ 5/35	6,000	49%—2,940	41%—2,460	7%— 420	3%—180
31/ 5/35	6,600	54%—3,564	33%—2,178	6%— 396	7%—482
8/ 6/35	7,400	56%—4,144	27%—1,998	11%— 814	6%—444
10/ 7/35	10,200	55%—5,610	35%—3,570	6%— 672	4%—408
2/11/35	7,200	60%—4,320	31%—2,233	4%— 288	5%—360
9/11/35	9,200	58%—5,336	32%—2,944	7%— 644	3%—276

Ce malade présentait dès le début de son séjour à Brévannes une formule de résistance avec un rapport lymphocytes-monocytes très élevé. Le taux des lymphocytes, en particulier, atteignait sensiblement celui des polynucléaires.

La thérapeutique n'a fait que de consolider cette position. La réaction de Vernes et la sédimentation globulaire ont suivi la même évolution favorable.

CONCLUSIONS

1° En raison du caractère chronique de la tuberculose et des poussées ou des rechutes auxquelles elle est sujette, il est important de posséder des méthodes efficaces permettant d'en prévoir les modalités évolutives.

2° L'étude de la formule leucocytaire, fondée sur la connaissance récente du mécanisme des réactions cellulaires est dépourvue de toute valeur diagnostique, mais elle paraît être un bon élément de pronostic.

3° Cependant cette étude est presque exclusivement réservée à la pratique sanatoriale car elle ne donne de bonnes indications que si elle est fréquemment renouvelée.

4° Tous les éléments cellulaires de la formule leucocytaire doivent être envisagés. La monocytose, en particulier, peut être interprétée selon un double sens suivant qu'elle est accompagnée ou non de lymphocytose.

Les fluctuations de l'index lymphocytes-monocytes semblent assez fidèlement suivre les modalités cliniques de l'affection. L'élévation régulière de la valeur de ce rapport traduit l'évolution vers la guérison ; son abaissement progressif qui va parfois jusqu'à l'inversion indique avec certitude une aggravation des lésions.

5° La formule leucocytaire donne des résultats sensiblement parallèles à ceux fournis par la réaction de VERNES à la résorcine. La mesure de la vitesse de la sédimentation globulaire, par contre, semble moins fidèle dans ses réponses. Celles-ci, en effet, donnent des indications trop tardives pour servir utilement de point d'appui au pronostic.

Vu : le Président de la thèse.

BEZANÇON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et LÉPER. — Le sang dans la tuberculose pulmonaire (*Revue de la Tuberculose*, n° 11, 1903).
- ANGARANO. — 1° Formula ematologica nella tubercolosi della infanzia a varie localizzazioni (*Pediatria*, 1926, p. 1128) ; 2° Modificazioni della formula ematologica consecutive all'elioterapia et loro valore prognostica nella tub. infantile (*Pediatria*, 1926, p. 1.349).
- ARLOING et GENTY. — Sur quelques particularités hématologiques de la tuberculose pulmonaire. La « figure du sang » d'Arneth (*Journal de Physiol. et de Pathol. générales*, 15 mars 1910, p. 236).
- ARLOING et MALARTRE. — Variations de la formule leucocytaire du cobaye au cours de la gestation et de la tuberculose expérimentale (*C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1927, p. 1.551).
- ARNETH. — Die qualitative Bluthere, 4 vol.
- ASCHOFF. — Das reticulo-endotheliale system (*Engebn. d. inn Medezin und Kinderkil*, XXVI, 1924, p. 1).
- BECKER. — Das Hämoqramm der lungentuberkulose (*Z. Tbk. L.*, 1928, p. 222).
- BENASSI. — Sull' importanza degli organi ematopoietici e dell' apparato reticulo-entoteliale nella produzione di sostanze immuni (*Arch. di Path. e Clin. Méd.*, 1926, n° 2, p. 145).
- BEZANÇON et LABBÉ. — Traité d'Hématologie, 1904.
- BEZANÇON, de JONG et de SERBONNES. — Formule hémoleucocytaire dans la tuberculose dans ses relations avec les poussées évolutives de la maladie (*Arch. de Méd. Expér.*, vol. 22, janvier 1910, p. 17. *Idem* in *Paris Médical*, 7 janvier 1911 et *Soc. Méd. des Hôp.*, 11 mars 1910).
- BEZANÇON et WEIL. — Etude sur la formule d'Arneth au cours de la tuberculose pulmonaire (*Soc. d'Etud. Scient. de la Tub.*, nov. 1912).
- BEZANÇON et BOUSSER (J.). — Les données récentes sur la formule leucocytaire dans la tuberculose (*Annales de Médecine*, XL, n° 3, octobre 1936, p. 185).
- BIGNET. — Thèse Paris, 1925.

- BIRKHAUG. — The relation of the sedimentation reaction bacillema and the monocyte ratio in the tuberculous guinea-pig (*Ann. Inst. Pasteur*, LI, 1933, pp. 428-466).
- BLOOM. — The origin and nature of the monocyte (*Folia Haematologica*, XXXVII, 1928, p. 62).
- BOQUET (A.). — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (*Annales de l'Inst. Pasteur*, XLVI, avril 1931, p. 373 et L, janvier 1933, p. 5).
- BOSTWORTH. — The lymphocytic-monocytic ratio in experimental tuberculosis in guinea-pigs (*Am. Rev. of Tuberc.*, XXIII, mars 1931, p. 318).
- BOURGEOIS (P.), et BOQUET-JESENSKY (Mme). — La formule leucocytaire, élément de pronostic de la tuberculose pulmonaire (*Presse Méd.*, n° 90, 7 novembre 1936, p. 1746).
- BREDELL. — The Schilling blood differential count in tuberculosis (*Am. Rev. of Tuberc.*, XX, juillet 1929, p. 52).
- BRUNI. — Il tessuto connettivo lasso considerato como organo di difesa (*Profilassi*, 1929).
- CAMP, LUTON, TOMPKINS, et CUNNINGHAM. — The reactions of the white blood cells of the guinea-pig following inoculation with human tubercle bacilli (*Am. Rev. of Tuberc.*, XVIII, oct. 1928, p. 462).
- CAPUANI. — Rapport au Congrès Intern. La Haye, 1932.
- CESARE. — Sull' valore dello schemalobulare di Arneth in Medicina (*Riforma Medica*, n° 49, 1927, p. 1165).
- CLAUDE et ZAKY. — Recherches sur les modifications du sang dans la tuberculose et particulièrement dans la tuberculose expérimentale (*Revue de la Tuberc.*, juillet 1902, p. 117).
- CUNNINGHAM, SABIN et DOAN. — *Proc. Soc. Exper. biol. med.*, XXI, 1924, p. 326).
- CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA et KINDWALL. — (*Bull. John Hopkins hosp.*, XXXVII, 1925, p. 231).
- CUNNINGHAM et TOMPKINS. — The white blood cells in human tuberculosis as studied by the supravital technique (*Bull. Inst. Past.*, n° 1, janvier 1928, p. 410).
- DEGEORGES. — Thèse Lyon, 1929.
- DOMANSKI. — Etude hématologique chez le lapin au cours de la tuberculose type Yersin (*Soc. Biol.*, 23 mai 1936).
- DUPONT. — Formule d'Arneth dans la tuberculose pulmonaire (*Arch. des maladies du cœur*, XXIII, décembre 1930, p. 768).
- DURIEU. — Contribution à l'étude des réactions leucocytaires au cours du pneumothorax thérapeutique (*Revue belge de la Tuberc.*, n° 2, avril 1933).
- ENGEL et OCKEL. — Das Hämoqramm als Hilfsmittel bei der Begutachtung der Tuberk. (*Beitr. Klin. Tbk.*, LXI, 1925, p. 726).

- FABRIS. — Sul valore clinico del rapporto limfociti-monociti nel quadro ematologico della tub. polmonare (*Lotta c. Tbc.*, nov. 1933, p. 644).
- FELDT. — Le rôle du réticulo-endothélium dans le mécanisme chimiothérapique (*Z. für Hygiene*, 1929, Band 109, p. 410).
- FELLO y VALDIVIECO. — Contribution à l'étude du tableau hématique local dans la réaction tuberculinique (*Revista Española de Tuberc.*, août, septembre 1933).
- FERRATA et LAMBIN. — L'origine et la signification des monocytes (*La Cellule*, vol. jubilaire, V. Grégoire, 1925).
- FIÉ. — La formule hémoleucocytaire et l'état de la coagulation au cours de la chrysothérapie (Thèse Paris, 1935).
- GIL et GUTIERREZ. — Valeur et index lympho-monocytaire dans la tuberculose pulmonaire (*Arch. de Med. cir. et esp.*, 18 nov. 1933, p. 1292-1303).
- *Revista Española de Tuberc.*, IV, 1934, p. 652.
- GOGLIA. — Formule leucocytaire au cours de la tuberculose pulmonaire et au cours de la cuti-réaction à la tuberculine (*Morgagni*, 5 déc. 1926).
- GOSIO et DI NATALE. — Sur la fonction de la moelle osseuse dans la tuberculose pulmonaire (*Il Policlinico Sez. Med.*, VII, 1930).
- GOTTLIEB. — La réaction monocytaire dans la tuberculose (*Am. Rev. of Tub.*, XXV, 1932, p. 172, 177).
- GRIESBACH. — *Ztschr. f. Tuberk.*, LVI, 1930, p. 177.
- HALBRON. — Le sang dans la tuberculose (*Revue de la Tuberc.*, X, 1903, p. 328).
- HAARMANN. — L'épreuve des éosinophiles selon Brösamlen et Müller chez les sujets tuberculeux et non tuberculeux (*Folia Haematologica*, 1934, Band 51, p. 292-308).
- HALFER. — Sulla formula emoleucitaria nella tub. miliare (*Pediatrics*, juillet 1926, p. 400).
- HOUGHTON. — Influence salts on haemogram in pulmonary tuberculosis. Method of blood assessment (*Tubercle*, XIII, juin 1932, p. 385-396).
- INTROZZI. — Précis d'Hématologie. Pavie, 1935.
- IZARD JOSEY. — Rôle des éosinophiles au cours de l'inflammation (*Folia Haematologica*, LI, 1933, p. 80).
- JAGUE et RIERA. — Vitesse de sédimentation globulaire, numération leucocytaire et pneumothorax (*Med. Ibera*, 23 décembre 1933, p. 868-875).
- JOSUÉ. — Thèse Paris, 1898.
- JOSUÉ et HALBRON. — Les oscillations leucocytaires chez les tuberculeux (*Soc. Med. des Hôp.*, 30 octobre 1903).
- KALBRENNER. — Tableau différentiel des leucocytes et index pronostique dans la tuberculose pulmonaire (*Z. für Tub.*, 1924).

- KLEBS (A. C.) et KLEBS (H.). — Haemetological studies in tuberculosis (*Am. Journ. Med. Sciences*, 1906, p. 538).
- LAPORTE et GAIGINSKY (Mme). — Cytologie de l'exsudat péritonéal dans l'infection et dans la surinfection tuberculeuse du cobaye (*Soc Biol.*, 8 décembre 1934).
- LEITNER. — L'hémogramme dans la tuberculose (*Zeitsch. f. Tub.*, LXXII, avril 1935, p. 383).
- LIÉGEOIS et ALBOT (Guy). — (*Journal des Praticiens*, n° 12, mars 1926, p. 179).
- MAREGGIANI et REZZEZI. — Contributo clinico et sperimentale allo studio del valore diagnostico e prognostico del rapporto limfociti-monociti nella tuberculosi (*Atti IV Congr. Naz. lotta c. Tub.*, octobre 1931, 1932, p. 473).
- MEDLAR. — The polymorphonuclear leucocyte in Tuberculosis blood picture (*Am. Journ. of the Med. Sciences*, vol. CLXXIII, june 1927, p. 824).
- The leucocytic formula considered as reaction to damaged tissue (*Tubercle*, february 1928).
 - A critical study of the polynuclear count as advocated by Schilling (*Metropolitan Life Ass. Sanat : New-York Jour. Lab. et Clin. Med.*, XVII, 1931, p. 169).
 - avec KASTLIN. — The leucocytes in the blood in tuberculosis. An interpretation of the leucocytic picture based upon the pathogeneses of the disease (*Am. Rev. of Tub.*, XVI, décembre 1927, p. 706).
 - avec PESQUERA. — The leucocytic reaction in tuberculosis patients receiving artificial pneumothorax (*Am. Rev. of Tub.*, XXIII, n° 4, avril 1931).
- MERKLEN. — Le système réticulo-endothélial (*Paris Médical*, 28 juillet 1928).
- avec SPADOLINI. — Quelques nouveaux aspects fonctionnels du S. R. E. (*Le Sang*, VII, 1933, p. 653).
- MEYER. — Variations morphologiques du sang des tuberculeux (*Rev. de Hygiene y tuberculosis*, n° 213, 28 février 1926).
- MIDY (Robert). — Thèse Pharmacie, Paris, 13 juillet 1934.
- MORISS et TAN. — The differential leucocyte count in pulmonary tuberculosis. The value of the lymphocyte-monocyte ratio in the détermination of activity (*Am. Rev. of Tub.*, XVI, déc. 1927, p. 729).
- avec WILSON. The leucocytic blood picture in active and inactive tuberculosis (*Am. Rev. of Tub.*, XXXIII, janvier 1936).
- NASTA et BLECHMANN. — Numération des leucocytes et formule leucocytaire des cobayes soumis à l'action des U.-V. (*C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1928, p. 1.633).
- ŒLSNITZ (d'). — Thèse Paris, 1903.

- PAVIE et MOLLARD. — Modifications de la formule leucocytaire au cours des accidents du traitement aurique (*Lyon Méd.*, 16 octobre 1932, p. 405-428).
- PAVILLARD. — Thèse Paris, 1900.
- PIÉCHAUD, GUIBERT et BEUTÉGEAT. — Les bases de l'examen hématologique au cours de la tuberculose pulmonaire (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} janvier 1934, p. 20).
- PIÉRY. — L'évolution des idées sur le sang des tuberculeux (*Gaz. des Hôp.*, 9 octobre 1926).
- POLICARD. — A propos du revêtement des alvéoles pulmonaires (*C. R. Ass. Anat.*, 21^e réunion, 1926, p. 487-494).
- PONTONI et BELLI. — Saggio di ematological qualitativa nella tuberculosi polmonare (*Clin. Med. Italiana*, 1931, p. 1107).
- POZZI et VIDOLI. — Le sang et les réactions de la moelle osseuse dans la tuberculose expérimentale du cobaye (*Arch. di Inst. bioch. Ital.*, 3 février 1931, p. 29).
- PUCA et CASCELLI. — Modificazioni della formula leucocitaria nella cura del pneumothorace artificiel (*Morgagni*, 1921, p. 321).
- RAFFAUF. — Über das weisse Blutbild bei der Bronchialdrusen und Lungentuberkulose in Kindesalter (*Zeitscht. f. Tub.*, XXXVII, 1922, p. 107-111).
- REALE. — Recherches cliniques comparatives sur la réaction de Sédimentation des globules rouges et sur la formule leucocytaire dans la tuberculose (*Arch. Méd. Chir. Appareil resp.*, 1933, p. 40-80).
- RICHARD. — Le sang chez les tuberculeux, recherches hématologiques (*Province Méd.*, 18 mai 1908).
- RODRIGUEZ. — Sur la formation expérimentale *in vitro* de leucocytes éosinophiles avec le sang de tuberculeux et la tuberculine (*Arch. Lat. Amer. de Cardiologia y Hematologica*, 1931, p. 309).
- ROUSLACROIX. — Nouvelle vue d'ensemble sur le S. R. E., Vigot, 1931.
- SABIN (F.-R.). — Cellular reaction to fractions isolated from tubercle bacilli (*Physiol. Rev.*, XII, 1932, p. 141-146).
- SABIN (Miss.), DOAN et CUNNINGHAM. — Discrimination of two types of phagocytic cells in the connective tissues by the supravital technique (*Carnegie Inst. Contr. to Embryol.*, XVI, 1925, p. 125).
- SAGEL. — (*Zeitsch. f. Klin. Med.* CI, 1925).
- SANCTIS MONALDI (DE). — Variations du rapport des lymphocytes-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux, l'ultravirus et le B. C. G. Considérations sur l'origine des monocytes (*Ann. Inst. Pasteur*, XLIV, janvier 1930, p. 70).
- SCOTTI et SILVANO. — Il comportamento della formula leucocitaria e della formula eritocitometrica fuma et dopo la collassoterapia nella tub. (*Minerva Med.*, 1933, p. 332).
- SEGA. — Il monociti e il rapporto limfo-monocitario nella tub. sperimentale

- del coniglio e loro variazioni in seguito all azione del bacillo monocitogeno (*Revista d. path. e clin. della Tub.*, sept. 1932, p. 729).
- SIMON. — Hématologie de la Tuberculose (*Congr. Intern. de la Tub.*, Paris, 1905).
- avec SPILLMANN. — Analyse quantitative et qualitative du sang au point de vue leucocytaire dans 12 cas de tuberculose pulmonaire grave (*Soc. Biol.* Nancy, 1905).
- SCHILLING. — Das Blutbild und seine Klinische Bewertung (*Jena Verlag von Gustav Fischer*, 1929).
- STÉPHANI. — Thèse Genève, 1934.
- STÉPHANI CHERBULIEZ (Giovanna). — Sul valore della formula di Arneith nella tub. polmonare (*Revista di pathol. e clin. della Tub.*, sept 1932, p. 794).
- TURLETTI et ASTORI. — Valeur clinique des modifications morphologiques du sang dans la tuberculose pulmonaire (*Revista di. Pathol. e clin. della Tub.*, mars 1936, p. 171).
- VETH (Van der) (*Ergebnisse der Gesamten Tuberkulose Forschung*, George Thiele Verlag Leipzig).
- VOS. — Valeur pronostique de la sédimentation globulaire et de la formule leucocytaire au cours de la tuberculose pulmonaire (*Ztsch. f. Tub.*, LV, 1930, p. 431).
- La monocytose dans la tuberculose pulmonaire (*Ztsch. f. Tub.*, LXI, 1931).
- WEICHSEL. — (*Med. Klin.*, n° 5, 1926).
- ZEYLAND. — Recherches expérimentales et cliniques sur l'index monocytolymphocytaire dans la tuberculose par la méthode de la coloration supra-vitale du sang (*Journ. f. Tuberk.*, LXXXIII, 1933, p. 199).

